

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：84305
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2022
課題番号：18K09245
研究課題名（和文）周産期包括的検体を用いた潜在性甲状腺機能低下症合併妊娠における母児の予後判定
研究課題名（英文）relation of subclinical hypothyroidism and fetal and maternal complications
研究代表者
和田 美智子（Wada, Michiko）
独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・内分泌代謝高血圧研究部・研究員
研究者番号：80813815
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、妊婦及び出生児の血清検体および周産期における母児の診療情報を収集し、検討した。京都医療センター産婦人科で妊婦検診及び分娩を行ったすべての妊婦を対象にリクルートを行い、母体血清、臍帯血血清、胎盤組織、診療情報を系統的集積し、母体妊娠初期血清および臍帯血血清において甲状腺機能検査及び自己抗体の測定を行い、データベース化した。本研究では、令和2年までに分娩を迎えた107例につき検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、まずは、周産期における望ましい甲状腺機能の管理目標が定まっていないことから、収集した検体を用いて甲状腺ホルモン値を計測し、統計学的に解析を行った。また、母の妊娠合併症や甲状腺に関する既往歴と母児の甲状腺機能についての関連を検討した。周産期に関する母児の甲状腺機能に関するデータは乏しく、臨床上有用なデータと考える。

研究成果の概要（英文）：We systematically collected samples of mother and the newborn (blood samples of mother during pregnancy and after birth, placenta, umbilical cord blood sample) and medical information, such as body weight during pregnancy, newborn, Apgar score, and others. We recruited mothers at Kyoto Medical center during 2018 to 2020, finally 107 pregnant women were joined our study. We made database and analyzed them.

研究分野：Obstetrics

キーワード：母子の甲状腺機能 潜在性甲状腺機能低下症 妊婦 分娩 出生時体重

【表1】

	中央値(最小値-最大値)	平均値
妊娠初期検査週数 (86例)	11.0 (7-19)	10.7
妊娠中期検査週数 (75例)	25.0 (23-29)	25.3
妊娠後期検査週数 (68例)	35.0 (33-37)	35
分娩時週数 (68例)	39.0 (28-41)	38.8

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景 近年の妊婦の高年齢化により甲状腺機能異常合併妊娠は増加している。申請者らは、自院の分娩例を最近5年間にわたって検討し、近年

潜在性甲状腺機能低下症が急増し、児の予後に影響をおよぼす可能性を見いだした。しかし、妊娠中の潜在性甲状腺機能低下症に対する治療指針は世界的に得られておらず、臨床上大きな問題となっている。そこで今回、研究代表者らは、自院受診妊婦において系統立てた包括的な検体保存(妊娠検査血液、胎盤、臍帯血など)および母児の診療情報を収集する体制を整備した。本研究ではこの体制を利用し、おもに潜在性甲状腺機能低下症合併妊娠について、周産期合併症や分娩後の母体および出生後の児の状態を疫学的に調査し、母児の予後を検討することで妊娠中の母体の甲状腺機能の適正な管理についての科学的エビデンスを構築する。

2. 研究の目的

最近の妊婦の高年齢化により、甲状腺疾患合併妊娠は顕著に増加している。とくに近年、不妊治療の普及により、その治療中に潜在性甲状腺機能低下症を認めることが多い。当院の最近5年間の検討では甲状腺疾患合併妊娠は全分娩の約5%を占め、うち約1割が潜在性甲状腺機能低下症であり、経年的に増加している。妊娠初期には胎児の甲状腺がまだ形成されないため、母体由来の甲状腺ホルモンが胎児の器官形成とくに中枢神経系の形成と発達に重要である。甲状腺疾患は、甲状腺ホルモン(遊離チロキシン: fT4)値が正常範囲を逸脱する顕性の機能亢進症や機能低下症に加え、fT4値が基準範囲内であるものの、甲状腺刺激ホルモン(TSH)値が正常範囲を逸脱している潜在性の機能亢進症及び機能低下症がある。最近の大規模な疫学的調査によると、fT4値が基準より高値でも低値であっても5歳時点での有意なIQ(Intelligence Quotient)低値やMRIによる脳容積低値が示されている(*Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016)。したがって、妊娠時の母体の甲状腺機能はどのようにコントロールされるべきかは明らかにしていない。

潜在性甲状腺機能低下症合併妊娠に対しては、従来より、顕性甲状腺機能低下症と同様に、妊娠中の母体に甲状腺ホルモンを補充することで児の高次脳機能は正常に保たれるとされてきた。周産期に関する指標として、米国甲状腺学会の指針(*Thyroid.* 2017)では潜在性甲状腺機能低下症合併妊娠において、TSH値は妊娠前および妊娠初期には2.5mIU/L未満、中期以降では3.0mIU/L未満に管理すべきとされている。しかし、最近の検討では甲状腺ホルモン補充をおこなった治療群と無治療群で5歳時点の高次脳機能に有意差がないことが報告されている(*NEJM.* 2017)。さらに治療群では周産期異常は減少するが、妊娠糖尿病(GDM)や妊娠高血圧症(PIH)が増加する(*BMJ.* 2016)といった、治療に否定的な報告がなされてきた。このため、治療対象基準となるTSH値のカットオフ値の検討(*Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016)や、TSH値のみでなく抗甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)値などを組み合わせて重症度を判定し、治療の是非を検討する試みがなされているが(*Nat Rev Endocrinol.* 2017)いまだ一定の見解を得ていない。なかでも抗TPO抗体陽性の場合、妊娠中に甲状腺機能低下が増悪することが多く、早産や死産などの周産期異常の増加、児の自閉症スペクトラム障害(*Clin Endocrinol.* 2015)および、母体の産後うつ病との関連が指摘されている(*J Affect Disord.* 2017)。

潜在性甲状腺機能亢進症はいまだ大規模疫学研究がなく、妊娠中の病的意義、診断基準および治療の是非はまったく定められていないため、母児の甲状腺機能と児の転機について検討した。

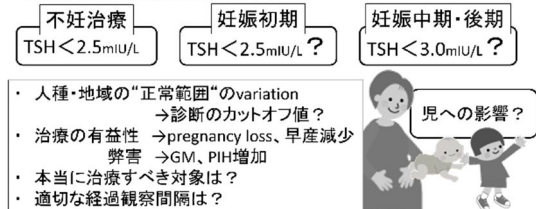
3. 研究の方法

妊婦健診および分娩を行う妊婦の血液等のサンプルおよび出生児の付属物である臍帯、胎盤、羊水などを、母児の診療情報と共に保存し、検討する体制を整備した(『周産期合併症および母児の予後に関する至適予知指標の確立を目指した研究』倫理委員会承認番号017-31)。本研究では、この体制を利用し、甲状腺機能と母児の予後について検討を行った。なお、わが国では妊娠中に少なくとも3回の血液検査を必ず行うため、この機会を利用した甲状腺機能の基準値の評価を行い、母児の予後を検討した。

なかでも本研究では、特に近年の妊婦の高年齢化、不妊症の増加に伴い急増している潜在性甲状腺機能低下症に焦点を絞って検討を行った。

4. 研究成果

《潜在性甲状腺機能低下症》



本検討では、107例の登録のうち、有効なデータが得られた母体102例とその児95例について検討した。

母体年齢は中央値33.0歳（19-42歳）、平均値31.9歳で、各検査の週数および甲状腺機能検査結果は、【表1】【表2】の通りである。

出生児については男児55.8%、女児44.2%であった。

児の主たる結果は表1表2の通りである。

妊娠初期に測定したTgAb抗体陽性率は18%、抗TPO抗体陽性率は9%であったが、妊娠前から橋本病を指摘されていたのは3例（2.9%）にとどまっており、顕性の甲状腺機能低下症を来さないまでも、未診断で妊娠に至る症例が多いことが推察される。

妊娠初期はhCGの上昇が著しく、hCGには甲状腺刺激作用があるため、TSH値の低下が起こるとされている。また、不妊治療の観点からは従来よりTSH値1.50-2.50以下とすることが望ましいとされ、妊娠中のTSH値の目標値は諸説あるものの、流産予防のためには妊娠初期には2.50以下を推奨してきたが、最近の研究によれば、妊娠前健診においてTSH値0.50-5.59

μIU/mlであれば妊娠率には差がないとの報告もあり（*Fertil Steril*.2023）不妊治療と関連しない場合、甲状腺ホルモン補充療法の開始基準は妊婦以外と同様にすることが一般的となっている。本検討において、妊娠初期TSH値は中央値0.850（0.350-5.968）平均値1.108であり、カットオフ値を1.50以上陽性とした場合26.5%で陽性となった。一方で、本検討において、妊娠初期fT4値は中央値1.22（0.82-1.71）平均値1.23であり、甲状腺機能低下症であったものは認めず、甲状腺中毒症であったものは6.3%であった。この甲状腺中毒症であった症例のTSH値は中央値0.203（0.044-0.944）平均値0.438で、hCG値は中央値86.1（63.0-156.5）平均値95.44であり、それぞれ対照と比較し有意差を認めなかった。

また、本検討では、症例数が限られているものの、HFD児の母体には抗甲状腺抗体陽性者は認めなかった。

不妊治療を受けた患者においては近年の管理方針から治療中より甲状腺機能評価を受けており、従来1.50、近年は2.50を基準として甲状腺ホルモン療法を受け、管理された状態で妊娠に至るため、妊娠初期検査の時点でTSH値高値を示すものはいなかった。本検討で妊娠初期TSH値1.50以上かつfT4値正常となった症例は、全例自然妊娠のものであり、これは、自検例の過去5年から算出した潜在性甲状腺機能低下症の割合と比較して多く認められた。本研究では検討していないが、妊娠前に潜在性甲状腺機能低下症が診断される契機は不妊治療であることが多く、不妊治療を受けない場合には診断されずに妊娠に至る症例がみられると判断される。

本検討での妊娠初期TSH値1.50以上となった症例において、出生児の男女別は男児52.4%女児47.6%と有意差を認めなかった。母体妊娠初期TgAb陽性率は23.8%、母体妊娠初期抗TPO抗体陽性率は4.8%であり、TgAbについては全母体の妊娠初期TgAb陽性率18.0%よりは高い傾向があったが有意差は見られなかった。

妊娠初期TSH値1.50をカットオフ値とした場合、1.50以上において出生体重について低出生体重（SGA）児9.5%、標準体重（AGA）児81.0%、巨大児（HFD）9.5%であり、全児のデータと変化を認めなかった。妊娠初期TSH値1.50以上と未満の両群において、児の出生体重は表3に示すとおりであり、両群に有意差を認めなかった。

【表1】

	中央値(最小値-最大値)	平均値
妊娠初期検査週数 (86例)	11.0 (7-19)	10.7
妊娠中期検査週数 (75例)	25.0 (23-29)	25.3
妊娠後期検査週数 (68例)	35.0 (33-37)	35
分娩週数 (68例)	39.0 (28-41)	38.8

【表2】

	中央値(最小値-最大値)
妊娠初期TSH	0.850 (0.350-5.968)
妊娠初期fT4	1.22 (0.82-1.71)
妊娠初期hCG	66.3 (4.4-329.8)
妊娠初期TgAb陽性率	18%
抗TPO抗体陽性率	9%
妊娠中期TSH	1.337 (0.406-5.728)
妊娠中期fT4	0.83 (0.65-1.26)
妊娠後期TSH	1.452 (0.328-5.768)
妊娠後期fT4	0.82 (0.66-1.03)
分娩前TSH	2.395 (0.402-9.980)
分娩前fT4	1.13 (0.81-1.59)

【表3】

全児にて	中央値(最小値-最大値)	平均値
臍帯血TSH	6.208 (2.431-18.471)	7.003
臍帯血fT4	1.20 (0.93-2.56)	1.21
分娩週数	39.0 (28-41)	38.39
出生体重	3040 (450-4226)	3030.5
出生体重%tile値	53.10 (0.00-99.90)	50.046

【表4】

全児出生体重3分割	
SGA (<10%tile)	11 (11.6%)
AGA (10-90%tile)	73 (76.8%)
HFD (>90%tile)	11 (11.6%)

表3

	妊娠初期TSH値<1.50	妊娠初期TSH値>1.50
出生体重 (g)	3010.0 (2090-4152)	3186 (450-3668)
出生体重%tile	51.5 (2.3-99.9)	53.5 (0.00-91.6)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山口 建 (Yamaguchi Ken) (20378772)	独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・内分泌代謝高血圧研究部・研究員 (84305)	
研究分担者	橋本 貢士 (Hashimoto Koshi) (30396642)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授 (12602)	
研究分担者	北 誠 (Kita Makoto) (50767415)	独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・内分泌代謝高血圧研究部・研究員 (84305)	
研究分担者	浅原 哲子（佐藤哲子） (Asahara Noriko) (80373512)	独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・内分泌代謝高血圧研究部・研究部長 (84305)	
研究分担者	安彦 郁 (Abiko Kaoru) (20508246)	独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・内分泌代謝高血圧研究部・研究員 (84305)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------